ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ameluz 78 mg/g gel

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un gramo (g) de gel contiene 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (en forma de clorhidrato).

Excipientes con efecto conocido:
Un gramo de gel contiene 2,4 mg de benzoato sódico (E211), 3,0 mg de fosfatidilcolina de soja y 10,0 mg de propilen glicol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel.

Gel blanco o amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la queratosis actínica de intensidad leve a moderada en la cara y en el cuero cabelludo (grados 1 y 2 de Olsen; ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Ameluz se debe administrar siempre bajo la supervisión de un médico, un enfermero u otros profesionales sanitarios con experiencia en el uso de la terapia fotodinámica.

Posología en adultos y pacientes de edad avanzada
Para el tratamiento de lesiones únicas o múltiples se administra una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones de queratosis actínica se evalúan tres meses después de su tratamiento. En caso de que las lesiones no remitan totalmente se debe repetir el tratamiento en una segunda sesión. . Se aplica una capa de gel de alrededor de 1 mm de espesor sobre las lesiones y aproximadamente 5 mm de la zona circundante. Toda la superficie tratada se expone a una fuente de luz roja con un espectro estrecho en torno a 630 nm y una dosis de luz de aproximadamente 37 J/cm^2, o con un espectro más amplio y continuo dentro del intervalo de 570 y 670 nm con una dosis de luz de entre 75 y 200 J/cm^2. Es importante verificar que la dosis de luz administrada es la correcta. La dosis de luz viene determinada por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea y el tiempo de iluminación. Estos factores varían según el tipo de lámpara. Si se dispone de un detector adecuado, se debe controlar la dosis de luz administrada.

Población pediátrica
Ameluz no se debe usar en la población pediátrica. No hay datos disponibles.

Forma de administración
Preparación de las lesiones: Antes de aplicar Ameluz, se retiran cuidadosamente las escamas y costras y se raspa suavemente la superficie de todas las lesiones, con cuidado para evitar que sangren. A continuación se lavan cuidadosamente todas las lesiones con una gasa de algodón empapada en alcohol o isopropanol para desengrasar la piel.

Aplicación del gel: Ameluz se aplica sobre toda la superficie de la lesión con las yemas de los dedos protegidas con un guante, o una espátula. El gel se administra también sobre la piel sana circundante, pero evitando las zonas próximas a los ojos, las fosas nasales, la boca, los oídos o las mucosas (dejar una distancia de 1 cm). Debe evitarse el contacto directo de Ameluz con los ojos o las mucosas. En caso de contacto accidental, se recomienda lavar la zona afectada con agua. Se deja secar el gel durante unos 10 minutos antes de cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo opaco. Al cabo de 3 horas de incubación, se retira el vendaje y se lava la zona para eliminar los restos de gel.
Iluminación: Inmediatamente después de limpiar las lesiones, se expone toda la zona tratada a una fuente de luz roja. Durante la exposición a la luz, la lámpara se mantiene fija a la distancia de la superficie cutánea que se indique en el manual del usuario. Se recomienda una lámpara de espectro reducido para conseguir unas tasas más altas de remisión de las lesiones. Se puede considerar el tratamiento sintomático de las reacciones adversas locales transitorias. Si no se toleran fuentes de luz de espectro reducido, se puede utilizar un espectro más amplio y continuo (ver secciones 4.8 y 5.1).

Las lámparas se deben utilizar siempre según el manual del usuario correspondiente. Sólo se deben utilizar lámparas con el marcado CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, la luz azul y la radiación ultravioleta (UV). Se deben comprobar las especificaciones técnicas del aparato antes de usar una fuente de luz específica, y cumplir los requisitos para el espectro de luz previsto. Tanto el paciente como el personal médico encargado de la terapia fotodinámica deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz usada. Durante la iluminación, el paciente y el personal médico deben llevar gafas protectoras adecuadas. No es necesario proteger la piel sana no tratada que rodee a las lesiones de queratosis actínica objeto del tratamiento.

Al cabo de tres meses se evalúa la respuesta de las lesiones y se considera la necesidad de repetir el tratamiento de las lesiones residuales.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a las porfirinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Porfiria.

- Fotodermatosis conocidas de patología y frecuencia variable, por ejemplo trastornos metabólicos como aminoaciduria, trastornos idiopáticos o inmunológicos como reacción a la luz polimórfica, trastornos genéticos como xeroderma pigmentosum, y enfermedades desencadenadas o agravadas por la exposición a la luz solar, como lupus erythematoides o phemphigus erythematoides.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No hay experiencia en el uso de Ameluz en pacientes con defectos congénitos o adquiridos de la coagulación, ni en pacientes inmunodeprimidos.

- No hay experiencia en el tratamiento de lesiones de CBC y de la enfermedad de Bowens, por lo que no deben tratarse con el producto.

- No hay experiencia en el tratamiento de la queratosis actínica grave o lesiones pigmentadas o muy infiltrantes.

- Ameluz no se debe usar en lesiones sangrantes.

- No hay experiencia en el tratamiento de lesiones de queratosis actínica en pacientes de piel oscura o negra (fotosensibilidad cutánea de tipo V y VI según Fitzpatrick).

- El éxito y la evaluación del tratamiento pueden verse alterados si la zona tratada se ve afectada por la presencia de enfermedades cutáneas (inflamación de la piel, infección localizada, psoriasis, eccema y cáncer de piel benigno o maligno), así como tatuajes. No hay experiencia en esas situaciones.

- El uso concomitante de medicamentos con efectos fototóxicos o fotoalérgicos conocidos, como hipérico, griseofulvina, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, fenotiazinas, sulfamidas, quinolonas y tetraciclinas, puede potenciar la reacción fototóxica a la terapia fotodinámica. Debe evitarse el uso concomitante con otros medicamentos tópicos.

- Cualquier terapia UV se debe suspender antes del tratamiento. Como precaución general, se debe evitar la exposición al sol de las lesiones tratadas y de la piel circundante hasta aproximadamente 48 horas después del tratamiento.

- Ameluz contiene fosfatidilcolina de soja y no debe aplicarse a pacientes que sean alérgicos al cacahuete o a la soja. El benzoato sódico es un excipiente que puede ser ligeramente irritante para la piel, los ojos y las mucosas. El propilen glicol puede causar irritación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ameluz no aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido 5-aminolevulínico ni de protoporfirina IX después de su aplicación tópica.

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos relativos al uso del ácido 5-aminolevulínico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, no se recomienda utilizar Ameluz durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se desconoce si el ácido 5-aminolevulínico se excreta en la leche materna o en la leche de los animales. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia hasta 12 horas después de la aplicación de Ameluz.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

En ensayos clínicos con Ameluz, se observaron reacciones locales cutáneas en el lugar de aplicación en cerca del 90 % de los sujetos. Esas reacciones eran previsibles, puesto que el principio terapéutico de la terapia fotodinámica se basa en los efectos fototóxicos de la protoporfirina IX que se sintetiza a partir del principio activo, el ácido 5-aminolevulínico.

Los signos y síntomas más frecuentes son irritación, eritema, dolor y edema en el lugar de aplicación. La intensidad de esos efectos depende del tipo de luz utilizada para la terapia fotodinámica. Los efectos más intensos se correlacionan con la tasa de remisión más alta de las lámparas de espectro reducido (ver sección 5.1). La mayoría de las reacciones adversas se producen durante la terapia fotodinámica o poco después. Los síntomas suelen ser leves o moderados (evaluados por el investigador utilizando una escala de 4 puntos), y duran entre 1 y 4 días en la mayoría de los casos, aunque a veces pueden persistir durante 1 o 2 semanas o incluso más tiempo. En raros casos, las reacciones adversas pueden obligar a interrumpir o suspender la iluminación.

En la siguiente tabla se muestra la incidencia de reacciones adversas en la población de un estudio clínico de 357 pacientes expuestos a tratamiento con Ameluz. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Erupción pustular
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Disestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Edema palpebral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	En el lugar de aplicación: Tirantez cutánea
	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Sequedad de piel, petequias, hiperqueratosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de aplicación: Irritación, eritema, dolor, prurito, edema, descamación, costra, induración
	Frecuentes	En el lugar de aplicación: Vesículas, parestesia, hiperalgesia, erosión, calor
	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: Sangrado, malestar, secreción, cambio de color, úlcera
		Reacciones en lugares distintos al de la aplicación: Escalofríos, sensación de calor, fiebre, dolor
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Supuración de la herida

4.9 Sobredosis

Es improbable que se produzca sobredosis tras la administración tópica, y no se ha notificado ningún caso en los estudios clínicos. En caso de ingestión accidental de Ameluz, es poco probable que produzca toxicidad sistémica. No obstante, se recomienda protección frente a la exposición a la luz solar durante 48 horas y observación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico; sensibilizante utilizado en terapia fotodinámica/radioterapia, código ATC: L01XD04

Mecanismo de acción
Después de la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico, la sustancia se metaboliza a protoporfirina IX, un compuesto fotoactivo que se acumula dentro de las células en las lesiones de queratosis actínica tratadas. La protoporfirina IX se activa por iluminación con luz roja de la longitud de onda y la energía adecuadas. En presencia de oxígeno, se forman moléculas de oxígeno reactivo, que causan daños en los componentes celulares y finalmente destruyen a las células diana.

Datos clínicos

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Ameluz en 357 pacientes reclutados en ensayos clínicos. En la fase clínica III, todos los pacientes presentaron entre 4 y 8 lesiones leves o moderadas de queratosis actínica en la cara o en el cuero cabelludo. La preparación del lugar de aplicación y la duración de la incubación se correspondieron con lo descrito en la sección 4.2. Si las lesiones no remitían totalmente 12 semanas después del tratamiento inicial, se repetía por segunda vez el tratamiento con un régimen idéntico.

En un ensayo clínico aleatorizado y enmascarado para el observador, con 571 pacientes y un período de seguimiento de 6 y 12 meses, se evaluó la terapia fotodinámica con Ameluz para determinar su no inferioridad con respecto a una crema ya comercializada que contiene metil-aminolevulinato (MAL, metil-/[5-amino-4-oxopentanoato]) 16 % y su superioridad con respecto al placebo. Como fuente de luz roja se utilizó una lámpara de espectro estrecho (Aktilite CL 128 u Omnilux PDT) o una lámpara de espectro más amplio y continuo (Waldmann PDT 1200 l, o Hydrosun Photodyn 505 o 750). El criterio de valoración principal fue la respuesta completa de las lesiones 12 semanas después de la última terapia fotodinámica. Ameluz (78,2 %) fue significativamente más eficaz que MAL (64,2 %, [intervalo de confianza del 97,5 %: 5,9; ∞]) y placebo (17,1 %, [intervalo de confianza del 95 %: 51,2; 71,0]). Las tasas totales de respuesta de las lesiones fueron mayores con Ameluz (90,4 %) que con MAL (83,2 %) y placebo (37,1 %). Las tasas de respuesta y la tolerabilidad dependieron de la fuente de luz. En la tabla siguiente se indican la eficacia y las reacciones adversas de dolor transitorio y eritema en el lugar de aplicación durante la terapia fotodinámica con diferentes fuentes de luz.

Fuente de luz	Medicamento	Remisión total de las lesiones (%)	Eritema en el lugar de aplicación (%)			Dolor en el lugar de la aplicación (%)		
			leve	moderada	grave	leve	moderada	grave
Espectro reducido	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Espectro amplio	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

La eficacia clínica se reevaluó en las visitas de seguimiento realizadas 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica. Las tasas de recidiva al cabo de 12 meses fueron ligeramente mejores con Ameluz (41,6 %, [intervalo de confianza del 95 %: 34,4; 49,1]) en comparación con MAL (44,8 %, [intervalo de confianza del 95 %: 36,8; 53,0]) y dependieron del espectro utilizado para la iluminación, siendo mejores las lámparas de espectro estrecho. Antes de decidir emprender una terapia fotodinámica, deberá tenerse en cuenta que la probabilidad de remisión total de las lesiones 12 meses después del último tratamiento fue del 53,1 % o del 47,2 % con Ameluz y del 40,8 % o el 36,3 % con MAL, utilizando lámparas de espectro reducido o todos los tipos de lámpara, respectivamente. La probabilidad de que los pacientes del grupo de Ameluz necesitaran un solo tratamiento para mantener la remisión total de las lesiones 12 meses después de la terapia fotodinámica fue del 32,3 %, frente al 22,4 % en el grupo de MAL por término medio con todos los tipos de lámparas.

El resultado estético evaluado 12 semanas después de la última terapia fotodinámica (excluida la puntuación 0 de la suma basal) se consideró: muy bueno o bueno en el 43,1 % de los sujetos del grupo de Ameluz, en el 45,2 % del grupo de MAL y en el 36,4 % del grupo placebo; e insatisfactorio o insuficiente en el 7,9 %, el 8,1 % y el 18,2 % de los sujetos, respectivamente.

Ameluz se comparó también con placebo en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que participaron 122 pacientes. La fuente de luz roja proporcionó un espectro reducido en torno a 630 nm con una dosis de luz de 37 J/cm^2 (Aktilite CL 128), o un espectro más amplio y continuo en el intervalo de 570 a 670 nm con una dosis de luz de 170 J/cm^2 (Photodyn 750). El criterio de valoración principal fue la remisión total de las lesiones 12 semanas después de la última terapia fotodinámica. La terapia fotodinámica con Ameluz (66,3 %) fue significativamente más eficaz que con placebo (12,5 %, $p < 0,0001$). La remisión total de las lesiones fue mayor con Ameluz (81,1 %) que con placebo (20,9 %). Las tasas de remisión y la tolerabilidad dependieron de la fuente de luz, siendo mayores con las lámparas de espectro reducido. La eficacia clínica se mantuvo durante los períodos de seguimiento de 6 y 12 meses después de la última terapia fotodinámica. Antes de decidir emprender una terapia

fotodinámica, deberá tenerse en cuenta que la probabilidad de que el paciente consiguiera la remisión total de las lesiones 12 meses después de la última sesión fue del 67,5 % o el 46,8 % cuando el tratamiento con Ameluz se administró con lámparas de espectro reducido o con todos los tipos de lámpara, respectivamente. La probabilidad de que un solo tratamiento con Ameluz consiguiera la remisión completa de las lesiones 12 meses después fue del 34,5 % por término medio con todos los tipos de lámparas.

Fuente de luz	Medicamento	Remisión total de las lesiones (%)	Eritema en el lugar de aplicación (%)			Dolor en el lugar de la aplicación (%)		
			leve	moderada	grave	leve	moderada	grave
Espectro reducido	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Espectro amplio	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

En los dos estudios, las tasas de remisión fueron mayores después de la iluminación con lámparas de espectro estrecho, pero la incidencia y la intensidad de las alteraciones en el lugar de aplicación (por ejemplo, dolor transitorio, eritema) aumentaron en los pacientes expuestos a la luz de esas lámparas (ver tablas anteriores y sección 4.8).

El resultado estético se consideró muy bueno o bueno en el 47,6 % de los sujetos del grupo de Ameluz, en comparación con el 25,0 % de los del grupo placebo. Por el contrario, se consideró insatisfactorio o insuficiente en el 3,8 % de los sujetos del grupo de Ameluz y en el 22,5 % de los sujetos del grupo placebo.

La intensidad de las lesiones de queratosis actínica se clasificó utilizando la escala descrita por Olsen y cols., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grado		**Descripción clínica de la valoración de la intensidad**
0	ausencia de lesiones	ausencia de lesiones QA, ni visibles ni palpables
1	leve	lesiones maculares planas y rosas sin signos de hiperqueratosis ni eritema, ligera palpabilidad, la QA se palpa mejor que se observa
2	moderada	pápulas rosas o rojizas y placas eritematosas con superficie hiperqueratósica, QA moderadamente gruesa que se observa y se palpa fácilmente
3	grave	QA muy gruesa y/u obvia

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ameluz en los diferentes grupos de la población pediátrica con queratosis actínica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la absorción cutánea *in vitro* de la piel humana utilizando Ameluz con ácido 5-aminolevulínico marcado radiactivamente. Después de 24 horas, la absorción acumulada media (incluida la acumulación en la dermis) a través de la piel humana fue igual al 0,2 % de la dosis administrada. No se realizaron los correspondientes estudios en piel humana con lesiones de queratosis actínica o con superficies ásperas.

En un ensayo clínico en fase II, se midieron las concentraciones séricas de ácido 5-aminolevulínico y protoporfirina IX y las concentraciones urinarias de ácido 5-aminolevulínico antes, 3 y 24 horas después de la administración de Ameluz para terapia fotodinámica. Ninguna de las concentraciones

medidas después de la dosis aumentó con respecto a las concentraciones presentes antes de la dosis, lo que demuestra la ausencia de una absorción sistémica importante tras la administración tópica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad dérmica y los estudios publicados en la literatura de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ALA.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Goma xantana
Fosfatildilcolina de soja
Polisorbato 80
Triglicéridos, de cadena mediana
Alcohol isopropílico
Fosfato disódico dihidrato
Fosfato de dihidrógeno de sodio dihidrato
Propilen glicol
Benzoato sódico (E211)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tubo sin abrir: 3 años
Tras la primera apertura: 12 semanas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).
Mantener el tubo perfectamente cerrado tras la primera apertura.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con laca interior de epoxifenol, cápsula de látex y tapón de rosca de polietileno de alta densidad. Cada tubo contiene 2 g de gel.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido sobrante se debe desechar.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Alemania
Tel.: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
Correo electrónico: ameluz@biofrontera.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/740/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14. Diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia
El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)
El TAC realizará los estudios y las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OBLIGACIÓN DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN**

No procede.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ameluz 78 mg/g gel
Ácido 5-aminolevulínico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un gramo de gel contiene 78 mg de ácido 5-aminolevulínico (en forma de clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Goma xantana, fosfatidilcolina de soja, polisorbato 80, triglicéridos de cadena mediana, alcohol isopropílico, fosfato disódico dihidrato, fosfato de dihidrógeno de sodio dihidrato, propilen glicol, benzoato sódico (E211), agua purificada. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 g de gel

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/740/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Tubo

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ameluz 78 mg/g gel
Ácido 5-aminolevulínico
Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 g

6. OTROS

Conservar en nevera.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ameluz 78 mg/g gel
Ácido 5-aminolevulínico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ameluz y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ameluz
3. Cómo usar Ameluz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ameluz
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ameluz y para qué se utiliza

Ameluz se utiliza para el **tratamiento** de la **queratosis actínica** ligeramente palpable o moderadamente gruesa en la cara y el cuero cabelludo. Estas lesiones se producen por una serie de cambios en la capa externa de la piel que pueden causar cáncer de piel.

Tras su aplicación, el principio activo de Ameluz se convierte en una sustancia fotoactiva que se acumula en las células afectadas. La iluminación con luz roja adecuada produce moléculas de oxígeno reactivo que atacan a las células diana.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ameluz

No use Ameluz:
- si es **alérgico** a
  - el ácido 5-aminolevulínico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
  - sustancias fotoactivas denominadas porfirinas
  - el aceite de soja
- si tiene una alteración de la formación de los pigmentos rojos de la sangre llamada **porfiria**
- si padece **otras afecciones cutáneas**, **causadas o empeoradas** por la exposición a la **luz**

Advertencias y precauciones
Suspenda cualquier terapia UV antes del tratamiento.

Evite la exposición solar de las lesiones tratadas y la piel circundante hasta unas **48 horas** después del tratamiento.

El éxito y la evaluación del tratamiento se pueden ver alterados si la **zona tratada de la piel** está afectada por
- inflamación, infección, psoriasis o cáncer
- tatuajes

Niños menores de 18 años
La queratosis actínica no afecta a niños ni a adolescentes.

Uso de Ameluz con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está utilizando medicamentos que aumentan las reacciones alérgicas u otras reacciones adversas tras la exposición a la luz, como
- **hipérico o sus preparados**: medicamentos para el tratamiento de la depresión
- **griseofulvina**: medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas
- **medicamentos para aumentar la excreción de agua** a través de los riñones, con principios activos cuyos nombres terminan casi siempre en «tiazida» o «tizida» (o «tiacida», «ticida»)
- ciertos medicamentos **para el tratamiento de la diabetes**, como glibenclamida o glimepirida
- **medicamentos para el tratamiento de trastornos mentales**, **náuseas o vómitos** con principios activos cuyos nombres terminan casi siempre en «azina» (o «acina»)
- **medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas** con principios activos cuyos nombres empiezan por «sulfa» o terminan en «oxacina» o «ciclina»

Embarazo y lactancia
No se recomienda el uso de Ameluz durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, por no disponerse de información suficiente.
La lactancia se debe interrumpir hasta 12 horas después de la aplicación de Ameluz.

Conducción y uso de máquinas
No se esperan efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ameluz contiene:
- **benzoato sódico:** ligeramente irritante para la piel, los ojos y las mucosas.
- **fosfatidilcolina de soja:** si es alérgico al cacahuete o la soja, no use este medicamento.
- **propilen glicol:** puede causar irritación de la piel.

3. Cómo usar Ameluz

Ameluz debe ser **administrado únicamente por profesionales sanitarios**. Se puede administrar una sesión de tratamiento para tratar lesiones únicas o múltiples.

Antes de usar
Se retiran cuidadosamente las escamas y costras y se raspa suavemente la superficie de todas las lesiones. Se debe evitar el sangrado de las lesiones.
Seguidamente se limpian todas las lesiones con una gasa de algodón empapada en etanol o isopropanol para desengrasar la piel.

Dosis habitual
Ameluz se aplica formando una película de cerca de 1 mm de grosor que cubra todas las lesiones y aproximadamente 5 mm de la zona circundante.

Modo de empleo
Ameluz se aplica únicamente a la piel. Evite cualquier contacto con ojos, fosas nasales, boca, orejas, mucosas o heridas sangrantes. Se debe mantener una distancia mínima de 1 cm. En caso de contacto accidental, lavar con agua.

Deje secar el gel durante unos 10 minutos antes de colocar un vendaje opaco sobre la zona tratada. Retire el vendaje al cabo de 3 horas. Lave para eliminar los restos de gel.

Después de la limpieza
Inmediatamente después de limpiar los restos de gel, se expone toda la zona tratada a una fuente de luz roja. La eficacia y los efectos adversos, como dolor temporal, dependen de la fuente de luz utilizada.

Tanto los pacientes como los profesionales sanitarios deben seguir las instrucciones de seguridad que acompañen a la lámpara utilizada durante el tratamiento. Se deben utilizar gafas de protección adecuadas durante la iluminación. No es necesario proteger la piel sana no tratada.

Duración del tratamiento
Las lesiones tratadas se evalúan 3 meses después del tratamiento. Si persiste la queratosis actínica, el tratamiento se debe repetir con una segunda sesión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aproximadamente 9 de cada 10 pacientes presentan efectos adversos en el lugar de aplicación del gel, que indican que las células afectadas responden al tratamiento.

Normalmente, los efectos adversos son de intensidad leve o moderada, y aparecen generalmente durante la exposición a la luz o hasta 4 días después. Sin embargo, en algunos casos pueden persistir durante 1 ó 2 semanas o incluso más tiempo. En casos raros, pueden obligar a interrumpir o suspender la iluminación.

Los efectos adversos pueden aparecer con las siguientes frecuencias:
Muy frecuentes (afectan a más de 1 usuario de cada 10)
- reacciones en el lugar de aplicación
  - endurecimiento
  - irritación
  - picores
  - dolor
  - descamación cutánea, costras
  - enrojecimiento de la piel
  - inflamación de los tejidos causada por un exceso de líquido

Frecuentes, afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100
- dolor de cabeza
- reacciones en el lugar de aplicación
  - sensaciones anormales, como pinchazos, hormigueo o entumecimiento
  - tensión cutánea
  - abrasión
  - aumento de la sensibilidad al dolor
  - vesículas
  - calor

Poco frecuentes, afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1 000
- reacciones en el lugar de aplicación
  - hemorragia, secreción
  - cambio de color, sequedad cutánea
  - engrosamiento de la capa de la piel más externa
  - malestar
  - úlcera
  - manchas de color rojo o morado en el cuerpo
  - sentido del tacto desagradable y anormal
  - inflamación de los párpados causada por un exceso de líquido

- erupción cutánea con pústulas
- escalofríos
- sensación de calor, fiebre
- dolor
- nerviosismo
- supuración de la herida

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Ameluz

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC).

Mantener el tubo perfectamente cerrado tras la primera apertura. Deseche los tubos abiertos 12 semanas después de la apertura.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ameluz

- El principio activo es el ácido 5-aminolevulínico (como hidrocloruro).
  Cada g de Ameluz contiene 78 mg de ácido 5-aminolevulínico.

- Los demás componentes son:
  fosfato disódico dihidrato, alcohol isopropílico, polisorbato 80, propilen glicol, agua purificada, benzoato sódico, fosfato de dihidrógeno de sodio dihidrato, fosfatidilcolina de soja, triglicéridos de cadena mediana, goma xantana.

Aspecto del producto y contenido del envase
Ameluz es un gel blanco o amarillento.
Cada tubo de aluminio contiene 2 g de gel y tiene un tapón de rosca de polietileno.

Titular de la autorización de comercialización
Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Alemania
Tel.: +49-214-87632-66, Fax: +49-214-87632-90
Correo electrónico: ameluz@biofrontera.com

Responsable de la fabricación
Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Alemania
Tel.: +49-214-87632-66, Fax: +49-214-87632-90
Correo electrónico: ameluz@biofrontera.com

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BG, CZ, DE, EE, EL, HR, IE, IS, IT, CY, LV, LT, HU, MT, AT, PL, PT, RO, SK, UK
Biofrontera Pharma GmbH,
Германия / Německo / Deutschland / Saksamaa / Γερμανία / Njemačka / Germany / Þýskaland / Germania / Vācija / Vokietija / Németország / Il-Ġermanja / Niemcy / Alemanha / Nemecko,
Тел. / Tel / Τηλ / Sími / Tel.: +49 214 87632 66, ameluz@biofrontera.com

BE Bipharma N.V., België/Belgique/Belgien, Tél/Tel: +32 3 244 1837, bph@bipharma.com

DK Desitin Pharma A/S, Danmark, Tlf: +45 33730073, desitin@desitin.dk

ES Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España, España, Tel: 900 974943, ameluz-es@biofrontera.com

FR Biofrontera Pharma GmbH, Allemagne, Tél: 0800 904642, ameluz-fr@biofrontera.com

LU Bipharma N.V., Belgique/Belgien, Tél/Tel: +32 3 244 1837, bph@bipharma.com

NL Bipharma B.V., Nederland, Tel: +31 36 527 8000, bph@bipharma.com

NO Desitin Pharma AS, Norge, Tlf: +47 671592 30, firmapost@desitin.no

SI PhA FarMed d.o.o., Slovenija, Tel: +386 40 873319, pha.farmed@siol.com

FI Biofrontera Pharma GmbH, Saksa/Tyskland, Puh/Tel: 0800 917631, ameluz-fi@biofrontera.com

SE Desitin Pharma AB, Danmark, Tel: +45 33730073, desitin@desitin.dk

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.